Eine Umwandlung von Dehydroandrosteron in 17-iso-Progesteron und Progesteron

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Hermann Paul

aus Graz

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1939.

Tag der Promotion: 2. Oktober 1939.

1939

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

N 57

Referenten:

Professor Dr. A. Butenandt.

Professor Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor *Dr. Butenandt* am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem ausgeführt.

Herrn Professor *Butenandt* danke ich herzlichst für die stete Förderung und Unterstützung meiner Arbeit durch Anregung und Ratschläge.

Herrn *Dr. Schmidt-Thomé* bin ich für seine entgegenkommende Hilfsbereitschaft zu Dank verpflichtet.

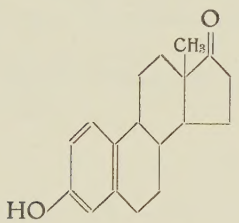
Für die Überlassung des Ausgangsmaterials spreche ich der Schering-Kahlbaum A.G. Berlin meinen verbindlichsten Dank aus.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

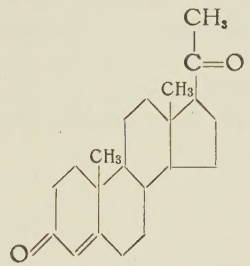
https://archive.org/details/IA41550804_0227

Die Verknüpfung des Corpus-luteum-Hormons mit den Sterinen.

Im weiblichen Organismus finden sich im Ovarium zwei in kristallisierter Form erhaltene Sexualhormone, das Follikelhormon I und das Corpus-luteum-Hormon Progesteron II. Um die Darstellung des ersteren haben sich besonders die Arbeitskreise um *Butenandt, Doisy, Girard, Laqueur* und *Marrian* verdient gemacht [1]).



I



II

Das zweite Hormon der weiblichen Keimdrüse wurde von *Butenandt, Westphal* und *Hohlweg, Slotta, Ruschig, Fels*, sowie *Hartmann* und *Wettstein, Allen* und *Wintersteiner* [2]) kristallisiert erhalten und in seiner Zusammensetzung als einfach ungesättigtes Diketon $C_{21}H_{30}O_2$ erkannt.

Synthesen des Progesterons.

Bald nach der Aufklärung der Konstitution ist es gelungen, das für die klinische Therapie heute nicht mehr entbehrliche Progesteron synthetisch darzustellen.

Für die Synthesen des Progesterons wurden bis zu Beginn dieser Arbeit drei Wege ausgearbeitet.

Der eine Weg, den *Butenandt, Westphal* und *Cobler*, sowie *Fernholz* [3]) gezeigt haben, geht vom Stigmasterin aus, das durch Ozonabbau in Δ^5-3-Oxybisnorcholensäure übergeführt wird. Letztere wird nach der Methode von Wieland zu Δ^5-Pregnenol-3-on-20 abgebaut, das sich unter Schutz der Doppelbindung (die später von Ring B in Ring A wandert) zu Progesteron dehydrieren läßt.

Den zweiten Weg beschritten *Butenandt* und *Schmidt* [4]) [5]), indem sie Pregnandion in das 4-Bromderivat überführten, und aus diesem Bromwasserstoff abspalteten.

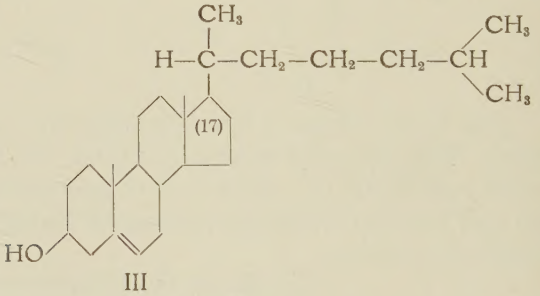
Auf drittem Wege, aber nur mit äußerst geringer Ausbeute wurde Progesteron neben Testosteron aus Cholestenon durch Oxydation mit Chromsäure erhalten [6]).

Cholesterin als Ausgangsstoff für die Progesteron-Synthese.

Da bei sämtlichen Progesteron-Synthesen einerseits die Ausbeuten noch zu wünschen übrig ließen, andererseits auch die Gewinnung der Ausgangsstoffe auf Schwierigkeiten stieß, (die Sojabohne für die Stigmasterin-Darstellung muß aus dem Auslande bezogen werden) so konnte die Progesteron-Synthese auf diese Weise noch nicht als befriedigend angesehen werden.

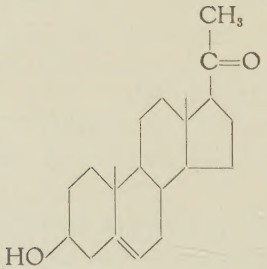
In erster Linie galt es einen, im Inland in genügender Menge zur Verfügung stehenden Rohstoff zu finden, von dem man erwarten mußte, daß seine Überführung in die Pregnanreihe ohne großen Umweg gelingen würde.

Das im Tierreich am häufigsten vorkommende Sterin ist das Cholesterin III.

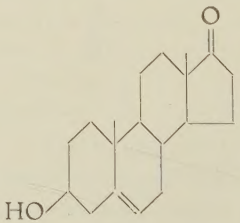


III

Wird die Seitenkette des Cholesterins abgebaut, so gelingt es nicht, die Reaktion so zu lenken, daß bevorzugt zwei C-Atome am C_{17} haften bleiben und direkt Pregnenolon IV von der Formel $C_{21}H_{32}O_2$ entsteht, sondern die Seitenkette wird größtenteils bei der Oxydation bis zum C_{17} abgebaut und man erhält das Dehydroandrosteron V [7]).



IV



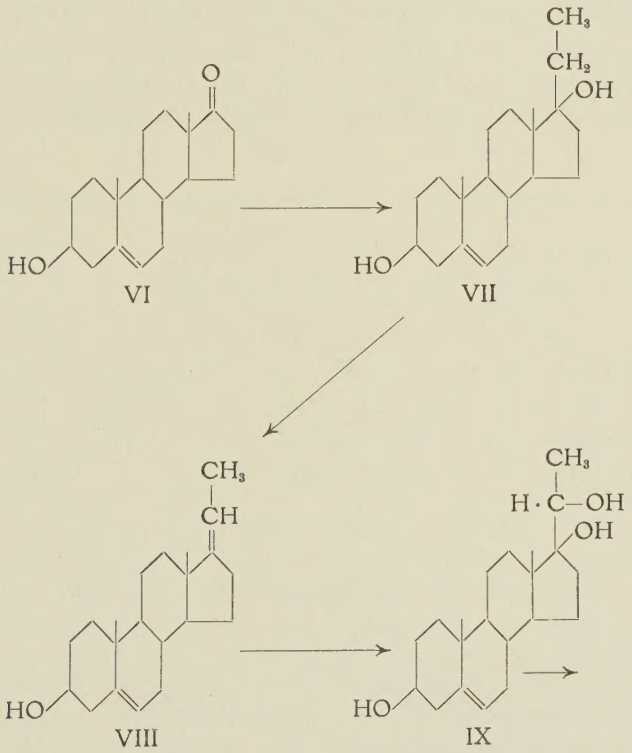
V

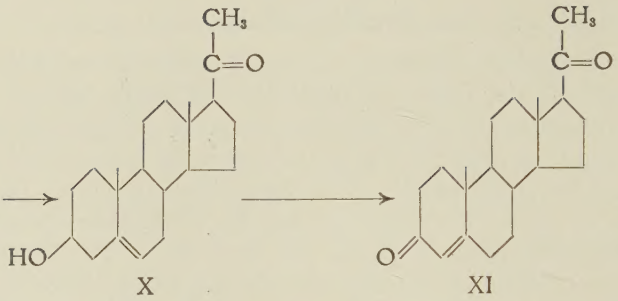
Problemstellung.

Dieses Dehydroandrosteron diente als Ausgangsstoff für die vorliegende Arbeit, der folgender Gedanke zu Grunde lag:

Dehydroandrosteron VI kann, wie später gezeigt werden wird, durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid oder -jodid in das 17-Äthylandrostendiol-(3,17) VII übergeführt werden. Durch Abspaltung von Wasser zwischen C_{17} und C_{20} erhält man eine reaktionsfähige Doppelbindung VIII, an die man zwei -OH-Gruppen anlagern kann. Wenn es gelingt, aus diesem Triol (3,17,20) IX ein Mol Wasser abzuspalten müßte man zu dem bekannten Pregnenolon X gelangen, das leicht zu Progesteron XI oxydiert werden kann.

Die nachfolgenden Formeln geben eine Übersicht über den angestrebten Weg:

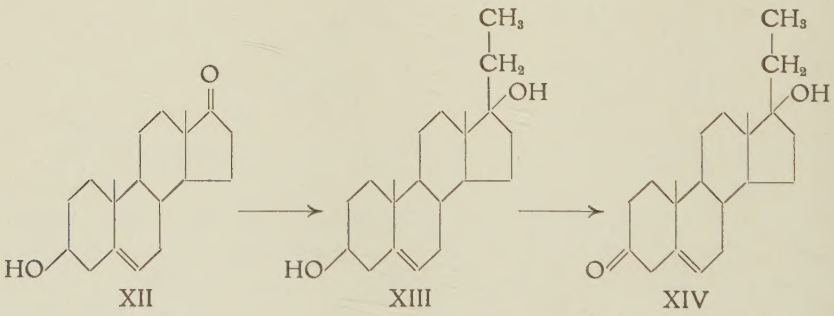


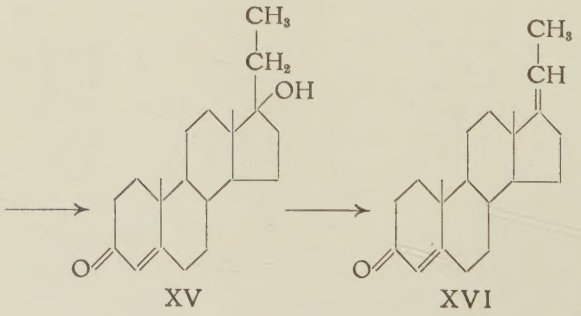


Sollte sich diese Reaktionsfolge in guter Ausbeute verwirklichen lassen, so wäre damit ein einfacher Weg zur Darstellung des Progesterons aus Cholesterin gegeben.

Überführung von Dehydroandrosteron in Äthylandrostendiol.

Von *Ruzicka* und Mitarbeitern [8]), sowie von *Butenandt*, *Cobler* und *Schmidt* [9]) wurde im Jahre 1936 aus Dehydroandrosteron XII mit Äthylmagnesiumjodid das 17-Äthylandrostendiol XIII dargestellt.





Dieses wurde nach *Butenandt* und *Schmidt-Thomé* mit Chromsäure zum 17-Äthyl-Δ^5-androstenol-(17)-on-(3) XIV oxydiert und dann mit verdünnter Schwefelsäure in das 17-Äthyl-Δ^4-androstenol-(17)-on-(3) XIV (17-Äthyltestosteron) umgelagert [10]). Daraus wurde durch Sublimation im Hochvakuum ein Wasserabspaltungsprodukt XVI vom Schmp. 135° hergestellt [10]), bei dem die Lage der durch die Wasserabspaltung entstandenen Doppelbindung noch nicht aufgeklärt war.

Bei der Grignard-Umsetzung des Dehydroandrosterons bzw. seines Acetates zum Äthylandrostendiol bleibt ein großer Teil des Dehydroandrosterons unverändert, ein anderer Teil wird zu Androstendiol reduziert. Nach *Butenandt* und *Schmidt-Thomé* lassen sich diese Nebenprodukte durch fraktionierte Kristallisation abtrennen [9]).

Die von mir vorgenommene Durcharbeitung dieses Grignard-Umsatzes zeigte, daß man das Dehydroandrosteron sehr leicht abtrennen kann, wenn man es in sein Semikarbazon überführt, das infolge seiner Schwerlöslichkeit auskristallisiert, während Äthylandrostendiol in Lösung bleibt. Das noch vorhandene Androstendiol wurde durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt.

Oxydation des Äthylandrostendiols zu Äthyltestosteron.

In Anlehnung an die Arbeit von *Butenandt* und *Schmidt-Thomé* wurde erst die Oxydation der -OH-Gruppe in C_3 vorgenommen und dann die weiteren Umwandlungen am C_{17} studiert.

Die größte Schwierigkeit bereitete die Oxydation des Äthylandrostendiols zu Äthyltestosteron. Wurde nach der in der Literatur angegebenen Methode [10]) mit Chromsäure, unter Schutz der Doppelbindung mit Brom und nachfolgender Entbromung mit Zink, oxydiert, so schwankten die Ausbeuten beträchtlich. Um zu besseren Ausbeuten zu gelangen, wurde die Oxydation statt mit Chromsäure, nach der Methode von *Oppenauer* [11]) mit Aluminiumisoprophylat und Aceton versucht. Trotz starken Variierens der Versuchsbedingungen wurde dabei aber immer nur Ausgangsstoff zurückerhalten.

Bei näherem Studium der Chromsäureoxydation fand ich nach einer Reihe von Versuchen, bei denen besonders die Zeitdauer der Oxydation und die Art der Entbromung variiert wurde, daß man Äthyltestosteron in einer Ausbeute von 30% gewinnen kann, wenn man das Äthylandrostendiol nach Schutz der Doppelbindung durch Bromanlagerung mit dem dreifachen Überschuß der berechneten Menge Chromsäure eine halbe bis eine Stunde in der Kälte stehen

läßt. Wird das so erhaltene Oxydationsprodukt mit Zink in Alkohol entbromt, so bleibt die Doppelbindung in der Δ^5-Stellung erhalten; sie kann anschließend durch Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure in die Δ^4-Stellung umgelagert werden [10]). Diese Umlagerung verläuft quantitativ.

Später zeigte sich, daß auch die Oxydation nach Oppenauer möglich ist, wenn nach dem Vorbild von *H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg* und *A. Serini* mit Cyclohexanon an Stelle von Aceton und mit Toluol anstatt Benzol gearbeitet wurde [11]). Man erhält so aus Äthylandrostendiol direkt das Äthyltestosteron in einer Ausbeute von 65%.

Wasserabspaltung aus dem Äthyltestosteron.

Wie *Butenandt* und *Schmidt-Thomé* [10]) angeben, kann durch Sublimation im Hochvakuum aus dem Äthyltestosteron ein Mol Wasser abgespalten werden.

Bei Nacharbeit dieser Reaktion machte ich folgende Beobachtung. Wird das 17-Äthyl-Δ^5-androstenol-(17)-on-(3) mit verdünnter Schwefelsäure in 17-Äthyltestosteron umgelagert und das Rohprodukt im Hochvakuum sublimiert, so erhält man das Wasserabspaltungsprodukt XVI des Äthyltestosterons. Wird aber das Äthyltestosteron durch Umkristallisieren gereinigt und dann sublimiert, so bleibt es bei der Sublimation unverändert. Daraus mußte man schließen, daß dem Rohprodukt noch anhaftende Verunreinigungen die Wasserabspaltung begünstigen. Die Wasserabspaltung gelingt aber auch aus dem reinen Stoff, wenn man diesen mit dem dreifachen Überschuß wasserfreien Kupfersulfats mischt und dann im Hochvakuum sublimiert.

Nach dieser Methode konnte das Wasserabspaltungsprodukt XVI vom Schmp. 135° in einer regelmäßigen Ausbeute von 30—35% erhalten werden.

Eine noch bessere Ausbeute, und zwar bis zu 50% wird erzielt, wenn man die Wasserabspaltung durch Erhitzen des Äthyltestosterons mit Phosphoroxychlorid in Pyridin [12]) vornimmt.

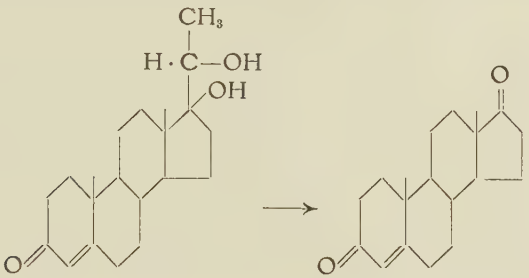
In diesem Wasserabspaltungsprodukt mit dem Schmp. 135°, war die Lage der entstandenen Doppelbindung noch nicht geklärt.

Konstitutionsbeweis für das Wasserabspaltungsprodukt.

Von den beiden am meisten angewandten Methoden zur Aufspaltung einer Doppelbindung, nämlich Ozonspaltung oder Criegeé-Spaltung des mit Osmiumtetroxyd erhaltenen Diols [13]) wurde der letzteren

der Vorzug gegeben, weil, wie *Butenandt* und *Wolz* [14]) gefunden haben, die in α, β-Stellung zur Ketogruppe am C_3 stehende Doppelbindung mit Osmiumtetroxyd nicht reagiert, sondern nur eine Anlagerung an die der Ketogruppe entferntere Doppelbindung, in dem vorliegenden Fall an C_{17}-C_{20}, stattfindet.

Das durch Umsetzung des Wasserabspaltungsproduktes mit Osmiumtetroxyd erhaltene Diol ist das Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol(17,20) XVII, denn bei seiner Behandlung mit Bleitetraacetat wurde Acetaldehyd abgespalten und Androstendion XVIII erhalten.



XVII XVIII

Durch diese Reaktionsfolge ist bewiesen, daß dem Wasserabspaltungsprodukt des Äthyltestosterons die Formel XVI zukommt, in der die neu entstandene Doppelbindung die Lage von C_{17} nach C_{20} besitzt.

Wasserabspaltung aus dem Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17,20).

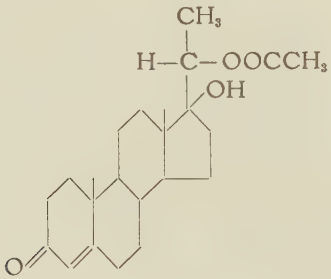
Eine Wasserabspaltung zwischen den beiden nebeneinanderliegenden -OH Gruppen des Stoffes XVII könnte unter günstigen Bedingungen direkt zu Progesteron führen. Die Dehydratisierung zweier nebeneinander liegender -OH Gruppen verläuft aber im allgemeinen schwer, wie sich auch im vorliegenden Fall zeigte:

Beim Sublimieren des Pregnen-on-(3)-diols-(17, 20) XVII mit wasserfreiem Kupfersulfat im Hochvakuum konnte ein mit Kristallen durchsetztes Öl erhalten werden, aus dem ein in Nadeln vom Schmp. 132—33° kristallisierender Stoff zu gewinnen war. Ein Mischschmelzpunkt mit Progesteron (Schmp. 122° oder 128°) gab eine Depression.

Wegen Mangels an Material konnte dieser Stoff nicht weiter untersucht werden, und seine Konstitution ist noch ungeklärt.

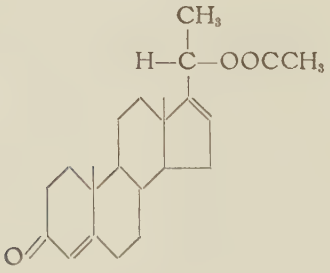
Außer mit Kupfersulfat wurde die Wasserabspaltung noch mit Salzsäure, mit 5n- oder 10n-Schwefelsäure, mit Zinkchlorid in Eisessig, mit Phosphoroxychlorid in Pyridin, mit Phosphortribromid und mit Kaliumbisulfat im Hochvakuum durchzuführen versucht, aber es wurde immer nur Ausgangstoff oder ein nicht zu charakterisierendes Öl erhalten.

Da alle Versuche zur Wasserabspaltung aus dem Diolketon XVII negativ verliefen, wurde es durch Acetylierung in das Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17, 20)-acetat-(20) XIX vom Schmp. 201° übergeführt und dieses zur Dehydratation verwendet.

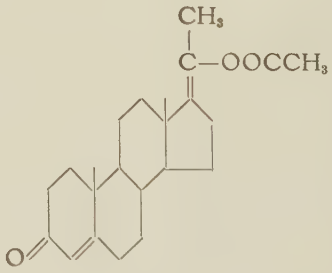


XIX

Aus XIX konnte mit Phosphoroxychlorid in Pyridin ein Wasserabspaltungsprodukt vom Schmp. 153° erhalten werden, für das die Konstitution XX oder XXI in Frage kommt. Man kann annehmen, daß im Verlauf der Reaktion keine Umlagerung eingetreten ist, denn eine solche wurde bisher bei vergleichbaren Verbindungstypen mit Phosphoroxychlorid in Pyridin nicht beobachtet [15]).



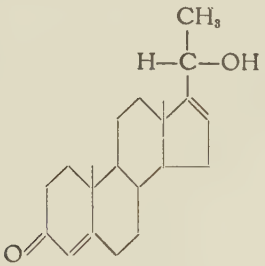
XX



XXI

Von diesen beiden Formeln stellt die zweite, XXI, ein Enolacetat dar, das beim Verseifen Progesteron ergeben müßte. Die Behandlung

des Acetats mit Kaliumbikarbonat in Methanol lieferte dagegen einen neuen Stoff vom Schmp. 186°; aus diesem Grunde muß man für das Acetat die Formel XX und für das Verseifungsprodukt vom Schmp. 186° die Formel XXII als wahrscheinlich annehmen.



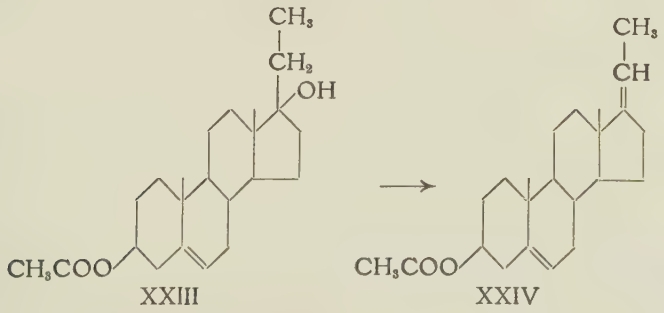
XXII

Wasserabspaltung am Äthylandrostendiol.

Die bisher durchgeführten Versuche, das Äthyltestosteron über das Wasserabspaltungsprodukt XVI und das Diol XVII in Progesteron überzuführen, verliefen somit ergebnislos.

Da nun einerseits die Oxydation des Äthylandrostendiols zum Äthyltestosteron mit verhältnismäßig geringer Ausbeute verlief und einen beträchtlichen Substanzverlust mit sich brachte, und da andererseits die α, β-ungesättigte Ketogruppe in den bisher beschriebenen Stoffen sehr empfindlich schien, wurde versucht, vom Äthylandrostendiol aus die gleichen Reaktionen durchzuführen, und zwar unter Schutz der Oxygruppe am C_3 durch Acetylierung.

Das Äthylandrostendiol wurde durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in das Acetat XXIII vom Schmp. 167/68° übergeführt und durch Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin aus ihm das Produkt XXIV vom Schmp. 140° erhalten.



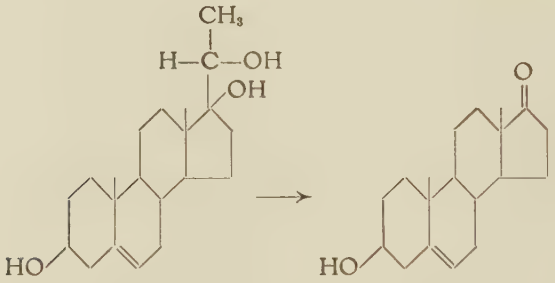
XXIII XXIV

Konstitutionsbeweis für das Wasserabspaltungsprodukt (XXIV).

Zum Nachweis der Lage der Doppelbindung wurde auch aus dem Wasserabspaltungsprodukt XXIV des Äthylandrostendiolacetates, analog dem aus Äthyltestosteron erhaltenen Wasserabspaltungsprodukt, mit Osmiumtetroxyd das 17, 20-Diol dargestellt.

Nach einer Beobachtung von *Westphal* und *Wang* *) ist es nicht nötig, die Doppelbindung in Δ^5 zu schützen, wenn die -OH-Gruppe in C_3 acetyliert ist, da unter diesen Umständen die zur Acetatgruppe benachbarte Doppelbindung mit Osmiumtetroxyd nicht in Reaktion tritt.

Bei der Spaltung des intermediär gebildeten Osmiumsäureesters mit Natriumsulfit, wird die Acetatgruppe in C_3 gleichzeitig verseift und man gelangt zu dem Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20) XXV vom Schmp. 227°.



XXV XXVI

Die Spaltung des Δ^5-Pregnentriols-(3, 17, 20) mit Bleitetraacetat führte erwartungsgemäß zum Dehydroandrosteron XXVI, was durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt bewiesen wurde.

Hierdurch ist die Lage der Doppelbindung im Wasserabspaltungsprodukt XXIV in der 17, 20-Stellung bewiesen, in Analogie zum Wasserabspaltungsprodukt XVI.

Ein Versuch, durch Bromieren der Δ^5-Doppelbindung während der Oxydation, die Ausbeute zu erhöhen, führte zu keinem befriedigenden Ergebnis, sondern lieferte das Triol in geringerer Ausbeute.

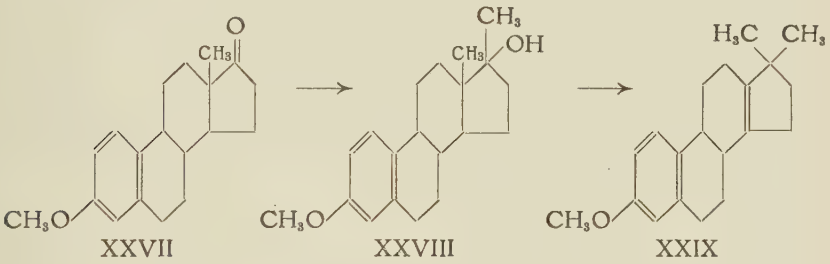
Ein in seinem Verhalten vollkommen anderer Stoff entstand aus dem Äthylandrostendiol durch Wasserabspaltung mit verdünnter

---

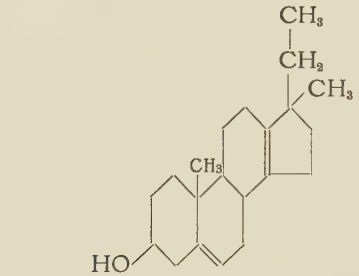
*) vgl. B. **72**, 1112 (1939).

Schwefelsäure in Alkohol, oder mit Zinkchlorid in Eisessig. Man erhält in sehr guter Ausbeute einen Stoff vom Schmp. 135°, der acetyliert werden konnte und ein Acetat vom Schmp. 65° lieferte. Sowohl das auf diese Weise erhaltene Wasserabspaltungsprodukt als auch sein Acetat konnten nicht durch Osmiumtetroxyd in Diole übergeführt werden, sie gaben kein faßbares Produkt nach der Behandlung mit Ozon, und sowohl der freie als auch der acetylierte Stoff entwickelten nach Zugabe von Brom sofort Bromwasserstoff, ohne daß Anlagerung an eine Doppelbindung stattfand; als Lösungsmittel wurde Tetrachlorkohlenstoff, Eisessig, Chloroform und Äther versucht.

Nach diesem Verhalten ist es wahrscheinlich, daß bei der Wasserabspaltung in saurer Lösung eine Umlagerung eingetreten ist, ähnlich wie es beim Methylcarbinol XXVIII des Östronmethyläthers XXVII nachgewiesen wurde [16]). Der Stoff würde dann die Konstitution XXX besitzen. Er wurde bisher nicht weiter untersucht.



XXVII XXVIII XXIX

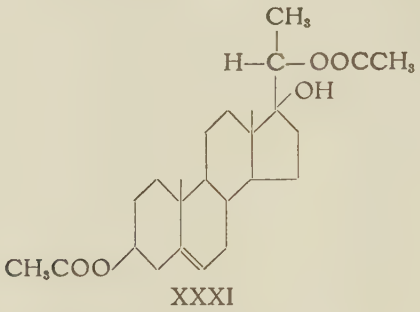


XXX

Weitere Umwandlungen am Δ^5-Pregnentriol.

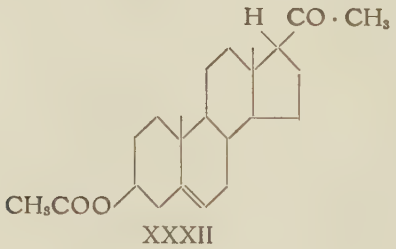
In Analogie zu der Reaktionsfolge am Diolketon, wurde das Δ^5-Pregnentriol mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, in der Kälte ace-

tyliert, wobei das Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20)-diacetat-(3, 20) XXXI vom Schmp. 152° entstand.



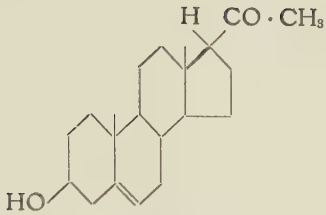
XXXI

Aus diesem Stoff konnte durch Sublimation mit Zinkstaub im Hochvakuum ein Mol Essigsäure abgespalten werden. Der so erhaltene Stoff kristallisierte in Blättchen vom Schmp. 169°—171° und gab mit dem von *Butenandt* und *Fleischer* [18]) dargestellten 17-iso-Pregnenolonacetat vom Schmp. 172° keine Depression. Auch die optische Drehung $[\alpha]_D = -126°$ stimmte mit der von *Butenandt* und *Fleischer* gefundenen überein. Die Konstitution des 17-iso-Pregnenolonacetat zeigt Formel XXXII.



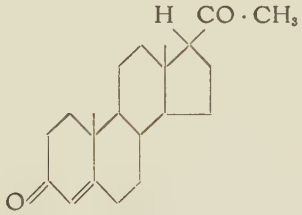
XXXII

Wird das 17-iso-Pregnenolonacetat mit Kaliumbikarbonat in Methanol verseift, so erhält man Blättchen vom Schmp. 172°, die mit dem von *Butenandt* und *Fleischer* dargestellten 17-iso-Pregnenolon XXXIII vom Schmp. 170°—173° keine Depression geben.



XXXIII

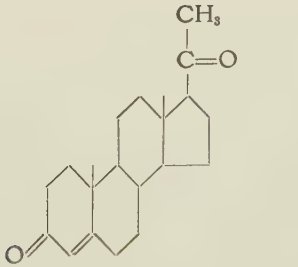
Wie *Butenandt* und *Fleischer* gezeigt haben [9]), geht das iso-Pregnenolon durch Chromsäureoxydation in das normale Progesteron vom Schmp. 128° über unter Umlagerung am C_{17}. Wird es aber nach *Oppenauer* [11]) mit Aluminiumisopropylat oxydiert, so lagert sich der Stoff nicht um, sondern man erhält das 17-iso-Progesteron XXXIV vom Schmp. 145°.



XXXIV

In diesem Stoff liegt die Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe, wie das Ultraviolett-Absorbtionsspektrum mit dem Maximum von 243 mμ zeigt.

Durch Behandlung mit normaler Salzsäure kann das iso-Progesteron in das normale Progesteron XXXV vom Schmp. 128° übergeführt werden, was durch Mischschmelzpunkt und durch optische Drehung bewiesen werden konnte.

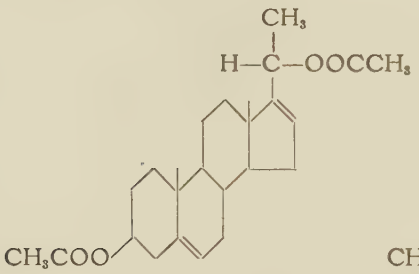


XXXV

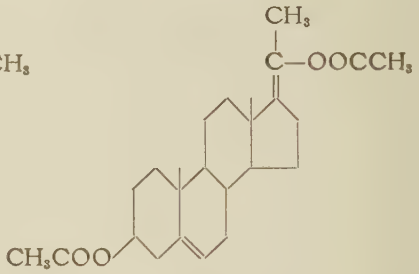
Durch die beschriebenen Reaktionsfolgen ist es also gelungen, das Progesteron aus dem Dehydroandrosteron aufzubauen.

Wasserabspaltung aus Δ^5-Pregnentriol (3,17,20)-diacetat (3,20).

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid in Pyridin wurde aus dem Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20)-diacetat (3, 20) XXXI analog dem am C_3 oxydierten Stoff XIX ein Wasserabspaltungsprodukt vom Schmp. 119° erhalten, das die wahrscheinliche Konstitution XXXVI oder XXXVII hat.

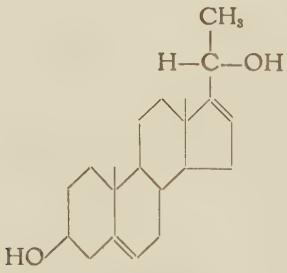


XXXVI



XXXVII

Bei der Verseifung dieses Stoffes erhält man eine Substanz vom Schmp. 215—17°, dessen Analyse auf einen möglichen Stoff der Formel XXXVIII hinweist.



XXXVIII

Wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen konnten beide Endprodukte XXII und XXXVIII nicht mehr näher charakterisiert und untersucht werden. Falls in ihnen die durch Wasserabspaltung neu entstandene Doppelbindung von 16 nach 17 liegt, so müßten beide Stoffe durch Oxydation in Δ^4, Δ^{16}-Pregnendion-(3, 20) übergehen, d. h. in 16, 17 Dehydroprogesteron; dieses ist bekannt (20).

Zusammenfassung.

Wie eingangs erwähnt wurde, sollte durch diese Arbeit versucht werden, von dem technisch leicht zugänglichen Dehydroandrosteron zum Progesteron zu gelangen.

Dieses Ziel konnte, wie oben gezeigt wurde, über die folgenden Zwischenstufen erreicht werden:

Dehydroandrosteronacetat wird mit Äthylmagnesiumbromid zum Äthylandrostendiol umgesetzt, dieses zum 3-Monoacetat acetyliert, daraus ein Mol Wasser abgespalten, das Wasserabspaltungsprodukt in ein 17, 20 Diol übergeführt, dieses acetyliert zum Diacetat-(3, 20) und nach Abspaltung eines Mols Essigsäure daraus das iso-Pregnenolonacetat erhalten. Dieses wird nach dem Verseifen zu iso-Progesteron oxydiert und schließlich durch Säure in Progesteron umgelagert.

Die eben beschriebene Reaktionsfolge hat vorläufig wegen der vielen Zwischenstufen und wegen der geringen Ausbeuten noch keinen praktischen Wert. Wie die Erfahrung aber zeigt, lassen sich die einzelnen Stufen einer Reaktionsfolge bei genauerem Studium meistens erheblich verbessern.

Noch vor Abschluß dieser Arbeit in es *Butenandt* und *Schmidt-Thomé*[20]) auf anderem Wege in sehr guter Ausbeute gelungen, vom Cholesterin zum Progesteron zu gelangen. Der Weg ist folgender:

Aus Dehydroandrosteron wid ein Cyanhydrin dargestellt und dieses durch Wasserabspaltung in ein doppelt ungesättigtes Nitril übergeführt. Die am C_{17} stehende Nitrilgruppe wird durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid in die CH_3-CO-Gruppe verwandelt und das so erhaltene Δ^5, Δ^{16}-Pregnadienol-(3)-on-(20) mit Raney-Nickel in alkoholischer Lösung zum Δ^5-Pregnenolon partiell hydriert. Dieses kann leicht nach der bereits bekannten Methode zu Progesteron oxydiert werden.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Darstellung des 17-iso-Progesteron hat besonderes Interesse im Hinblick auf eine von *K. Miescher* und *H. Kägi*[21]) erschienene Veröffentlichung, in der diese Autoren ein „Neoprogesteron" genanntes Isomeres des Corpus-luteum-Hormons beschreiben, das sie als -17-Epimeres des Progesterons ansprechen. Dieses „Neoprogesteron" zeigt einen Schmp. von 218° und eine optische Drehung von $[\alpha]_D = +48°$, während das 17-iso-Progesteron einen Schmp. von 145° und eine optische Drehung von $[\alpha]_D = 0°$ zeigt. Durch die Umwandlung des 17-iso-Progesterons in Progesteron ist die Isomerie in 17 bewiesen. Bei dem von *K. Mischer*

und *H. Kägi* beschriebenen „Neoprogesteron" hingegen dürfte es sich um eine intramolekulare Umlagerung handeln.

Physiologische Wirkung.

Einige der oben beschriebenen Stoffe wurden auf ihre Aktivität als männliche oder weibliche Wirkstoffe geprüft. Das Ergebnis ist in folgender Tabelle zusammengestellt.

Substanz	Kapaunen-Test	Fußgänger-Test	Vesikulardrüsen-Test	Allen-Doisy-Test
Äthylandrostendiol	2 mg	50 γ	2 mg	unwirksam
Wasserabspaltungsprodukt aus Äthylandrostendiolacetat	nicht geprüft	unwirksam	nicht geprüft	nicht geprüft
Äthyltestosteron	300 γ	5 γ	300 γ	unwirksam
Wasserabspaltungsprodukt aus Äthyltestosteron	nicht geprüft	unwirksam	nicht geprüft	nicht geprüft
Pregennon-(3) diol (17, 20)	nicht geprüft	unwirksam	nicht geprüft	nicht geprüft

Versuchsteil.

17-Äthylandrostendiol XIII.

Zu einer Grignard-Lösung aus 48 g Äthylbromid und 10,8 g Magnesium in 120 ccm absol. Äther läßt man eine Lösung von 5 g Dehydroandrosteronacetat in 100 ccm Äther unter Sieden zutropfen und kocht acht Stunden unter Rückfluß. Darauf wird der Äther vollständig abgedampft; es hinterbleibt eine zähflüssige Masse, die unter starker Kühlung (—10°) mit Eiswasser und 5-normaler Salzsäure zersetzt und anschließend kurz auf dem Wasserbade erwärmt wird. Das sich ausscheidende Carbinol wird abfiltriert und mit heißem Wasser gewaschen; es wird in 150 ccm Alkohol gelöst und mit Semicarbazidacetat umgesetzt. (2,5 g Semicarbacid-hydrochlorid + 2,5 g Natriumacetat in alkoholischer Lösung). Man kocht zwei Stunden und läßt über Nacht stehen; nach dieser Zeit ist das Semicarbazon zum größ-

ten Teil auskristallisiert. Man filtriert ab, engt die Lösung auf etwa die Hälfte ein und stellt sie in Eis. Es fällt das Äthylandrostendiol mit einem Rest Semikarbazon aus. Nach dem Abfiltrieren wird das getrocknete Kristallisat mit warmem Aceton digeriert; dabei geht das Äthylandrostendiol in Lösung, während das Semicarbazon ungelöst bleibt. Das Äthylandrostendiol wird durch Einengen der filtrierten Lösung zur Kristallisation gebracht; einmaliges Umkristallisieren aus Alkohol ergibt reines 17-Äthylandrostendiol.

Ausbeute: 1,2 g Schmp. 198° (unkorr.).

17-Äthyltestosteron XV.

1 g Äthylandrostendiol wird in der Kälte in 80 ccm gereinigtem Eisessig gelöst und tropfenweise mit 0,5 g Brom in Eisessiglösung versetzt. Dann läßt man unter Schütteln eine 3 Atomen Sauerstoff entsprechende Menge einer Lösung von Chromsäure in Eisessig zutropfen. Man kühlt auf 10—15° und läßt unter häufigem Schütteln eine Stunde stehen. Nach dieser Zeit fällt man das Reaktionsprodukt mit Wasser aus und löst es nach dem Waschen mit Wasser in noch feuchtem Zustande in 30—40 ccm Alkohol. Zur Entbromung versetzt man die alkoholische Lösung mit 4 g Zinkstaub und kocht eine halbe Stunde auf dem Wasserbade. Der nach dem Filtrieren der Lösung mit Wasser gefällte Niederschlag wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält so 525 mg Δ^5-Äthylandrosten-ol-(17)-on-(3) als Rohprodukt von Schmp. 115—130° (Schmp. des reinen Stoffes 144°). Es wird ohne weitere Reinigung in etwa 6 ccm Alkohol gelöst, mit 6 Tropfen 4-n. Schwefelsäure versetzt und zwei Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Das entstandene 17-Äthyltestosteron wird mit Wasser gefällt und einmal aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 400 mg eines Rohproduktes, das unter langsamer Sinterung bei 125° schmilzt. Der reine Stoff zeigt einen Schmp. von 139° (unkorr.).

Wasserabspaltung aus 17-Äthyltestosteron XVI: $\Delta^{4,5}$ $\Delta^{17,20}$-Pregnadien-on-(3).

Zur Wasserabspaltung werden 400 mg 17-Äthyltestosteron (Rohprodukt) mit 1,2 g wasserfreiem Kupfersulfat gemischt und im Hochvakuum bei 115—120° sublimiert. Das übergehende $\Delta^{4.5}$ $\Delta^{17.20}$-Pregnadien-on-(3) wird aus Aceton umgelöst.

Schmp. 135° (unkorr.). Ausbeute 180 mg (45%).

Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17,20) XVII.

50 mg $\Delta^{4,5}$ $\Delta^{17,20}$-Pregnadien-on-(3) XVI Schmp. 135° werden in 3 ccm absol. Äther gelöst und mit 4,6 ccm einer 1%igen Lösung von Osmiumtetroxyd in absol. Äther versetzt. Die Reaktionsmischung wird zwei Tage im Eisschrank aufbewahrt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der trockene Rückstand wird mit einer Lösung von 1 g Natriumsulfit in 10 ccm Wasser und 5 ccm Äthanol zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt; der ausfallende schwarze Niederschlag wird abfiltriert und nochmals mit Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden mit Chloroform ausgeschüttelt. Die in Chloroform löslichen Anteile werden aus Aceton zur Kristallisation gebracht und aus Chloroform/Essigester umgelöst. Das Δ^4-Pregnenon-(3)-diol-(17, 20) kristallisiert in Rhomben vom Schmp. 199° (unkorr.). Ausbeute 70%.

5,304 mg Sbst.: 14,675 mg CO_2 4,555 mg H_2O.

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber. C = 75,83, H = 9,63.

Gef. C = 75,49, H = 9,61.

Spaltung mit Breitetraacetat zum Androstendion. XVIII.

30 mg Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17, 20) werden in 2 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 50 mg Bleitetraacetat in 3 ccm Eisessig versetzt. Nach 12-stündigem Stehenlassen bei 20° wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nach dem Waschen mit Lauge und Wasser getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird aus Aceton zur Kristallisation gebacht und aus verdünntem Alkohol umgelöst. Das anfallende Kristallisat vom Schmp. 169° wurde als Δ^4-Androstendion-(3, 17) identifiziert. (Mischprobe.)

17-Äthyltestosteron nach Oppenauer [11]).

200 mg Äthylandrostendiol werden in 2 ccm Cyclohexanon gelöst und eine Lösung von 200 mg Al-iso-propylat in 9 ccm Toluol zugegeben. Diese Mischung wird eine Stunde auf dem Babotrichter erhitzt ($CaCl_2$ Rohr). Anschließend werden Cyclohexanon und Toluol abdestilliert und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird nach dem Waschen mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton zur Kristallisation gebracht und aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Man erhält Nadeln von 17-Äthyltestosteron vom Schmp. 139° (unkorr.).

Wasserabspaltung aus 17-Äthyltestosteron mit Phosphoroxychlorid/Pyridin [12]).

100 mg Äthyltestosteron werden in 5 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 0,25 ccm Phosphoroxyklorid versetzt. Diese Mischung wird 20 Minuten auf dem Drahtnetz erhitzt, anschließend mit Wasser gefällt und unter guter Kühlung mit 7 ccm conc. Salzsäure versetzt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton ausgekocht und nach dem Filtrieren die Acetonlösung bis zur eintretenden Kristallisation eingeengt. Es kristallisiert das $\Delta^{4.5}$ $\Delta^{17.20}$-Pregnadien-on-(3). Ausbeute: 50%.

Acetat vom Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17,20).

200 mg Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17, 20) werden in 2 ccm Pyridin gelöst und 2 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben. Man läßt über Nacht stehen, fällt mit Wasser, äthert die Lösung aus und bringt den nach dem Verdampfen hinterbleibenden Rückstand aus Aceton zur Kristallisation. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man das Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17, 20)-monoacetat-(20) XIX in Nadeln vom Schmp. 201°.

4,969 mg Sbst. 13,445 mg CO_2 4,030 mg H_2O.
$C_{23}H_{34}O_4$ Ber. C = 73,75 H = 9,16.
Gef. C = 73,81 H = 9,07.

Wasserabspaltung aus dem Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17,20)-monoacetat-(20).

100 mg Δ^4-Pregnen-on-(3)-diol-(17, 20)-monoacetat-(20) werden in 5 ccm Pyridin gelöst und der Lösung 0,25 ccm Phosphoroxychlorid zugegeben. Anschließend wird 20 Minuten im Babotrichter zum Sieden erhitzt, dann in Wasser gegossen und mit 7 ccm Salzsäure versetzt. Die Lösung wird ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Der Rückstand wird aus Aceton zur Kristallisation gebracht und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält Nadeln vom Schmp. 153°, die entweder das $\Delta^{4.5}$ $\Delta^{16.17}$-Pregnadien-on-(3)-ol-(20)-acetat XX, oder das $\Delta^{4.5}$ $\Delta^{17.20}$-Pregnadien-on-(3)-ol-(20)-acetat XXI darstellen.

5,396 mg Sbst. 15,280 mg CO_2 4,360 mg H_2O.
$C_{23}H_{32}O_3$ Ber. C = 77,48 H = 9,04.
Gef. C = 77,24 H = 9,04.

Verseifung der Substanz XX oder XXI.

16 mg Substanz vom Schmp. 153° werden in 1,5 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 20 mg Kaliumbicarbonat in 0,4 ccm Wasser eine Stunde auf dem Wasserbade gekocht, dann in Wasser gegossen, ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Äthers der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Man erhält kleine Nadeln vom Schmp. 186°.

2,850 mg Sbst. 8,350 mg CO_2 2,290 H_2O.
$C_{21}H_{30}O_2$ Ber. C = 80,21 H = 9,61.
Gef. C = 79,88 H = 9,68.

Acetat vom Äthylandrostendiol.

200 mg Äthylandrostendiol werden in 2 ccm Pyridin gelöst und 2 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben. Man läßt über Nacht stehen, fällt mit Wasser, äthert die Lösung aus und bringt den nach dem Waschen, Trocknen und Abdampfen hinterbleibenden Rückstand aus Aceton zur Kristallisation. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser erhält man Äthylandrostendiolmonoacetat -(3) XXIII in Blättchen vom Schmp. 167/68°.

4,507 mg Sbst. 12,670 mg CO_2 4,010 mg H_2O.
$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C = 76,66 H = 10,00.
Gef. C = 76,54 H = 9,96.

Wasserabspaltung aus dem Acetat vom Äthlylandrostendiol mit Phosphoroxychlorid.

100 mg Äthylandrostendiolmonoacetat werden in 5 ccm Pyridin gelöst und der Lösung 0,25 ccm Phosphoroxychlorid zugegeben. Anschließend wird 20 Minuten im Babotrichter zum Sieden erhitzt, dann in Wasser gegossen und mit 7 ccm conc. Salzsäure versetzt. Die Lösung wird ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Der Rückstand wird aus Aceton zur Kristallisation gebracht und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält Δ^{5-6} Δ^{17-20}-Pregnadienol-(3)-acetat XXIV in Nadeln vom Schmp. 140°. Ausbeute 74%.

4,956 mg Sbst. 14,635 mg CO_2 4,460 mg H_2O.
$C_{23}H_{34}O_2$ Ber. C = 80,65 H = 10,02.
Gef. C = 80,58 H = 10,09.

Δ^5-Pregnentriol-(3,17,20).

1 g Δ^{5-6} Δ^{17-20}-Pregnadien-ol-(3)-acetat werden in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit 41 ccm einer 2%igen Lösung von Osmiumtetroxyd in abs. Äther versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Tage im Eisschrank aufbewahrt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 25 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung aus 5 g Natriumsulfit in 50 ccm Wasser zwei Stunden auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Hierbei wird gleichzeitig die Acetatgruppe verseift. Der ausfallende schwarze Niederschlag von Osmium wird abfiltriert und nochmals mit Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden mit Chloroform ausgeschüttelt. Die in Chloroform löslichen Anteile werden aus Chloroform zur Kristallisation gebracht und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 45%.

Man erhält das Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20) XXV aus Chloroform in langen Nadeln, aus Essigester in dicken Prismen und aus Alkohol in dünnen Blättchen vom Schmp. 227°.

3,895 mg Sbst. 10,790 mg CO_2 3,570 mg H_2O.
$C_{21}H_{34}O_3$ Ber. C = 75,44 H = 10,25.
Gef. C = 75,59 H = 10,26.

Spaltung mit Bleitetraacetat zum Dehydroandrosteron.

50 mg Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20) werden in 3 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 60 mg Bleitetraacetat in 3 ccm Eisessig versetzt. Nach 12stündigem Stehenlassen bei 20° wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nach dem Waschen mit Lauge und Wasser getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser kristallisiert und zeigt einen Schmp. von 138—140°. Die Mischung mit Dehydroandrosteron XXVI vom Schmp. 138—142° gibt keine Depression.

Acetylierung des Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20).

30 mg Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20) werden mit 1 ccm Pyridin und 1 ccm Essigsäureanhydrid über Nacht stehen gelassen. Dann wird mit Wasser gefällt und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand aus Methanol/Wasser kristallisiert. Man erhält das Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20)-diacetat-(3, 20) XXXI in langen Nadeln vom Schmp. 152/53°.

4,019 mg Sbst. 10,520 mg CO_2 3,320 mg H_2O.
$C_{25}H_{38}O_5$ Ber. C = 71,73 H = 9,13.
Gef. C = 71,43 H = 9,24.

Wasserabspaltung aus dem Δ^5-Pregnentriol-(3,17,20)-diacetat (3,20).

100 mg Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20)-diacetat-(3, 20) vom Schmp. 152/53° werden in 5 ccm Pyridin gelöst und die Lösung mit 0,25 ccm Phosphoroxychlorid versetzt. Anschließend wird 20 Minuten im Babotrichter zum Sieden erhitzt, dann in Wasser gegossen und mit 7 ccm conc. Salzsäure versetzt. Die Lösung wird ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Der Rückstand wird aus Aceton zur Kristallisation gebracht und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 60%. Man erhält Nadeln vom Schmp. 119°, die entweder das Δ^{5-6} Δ^{16-17}-Pregnadiendiol-(3, 20)-diacetat XXXVI oder das Δ^{5-6} Δ^{17-20}-Pregnadiendiol-(3, 20)-diacetat XXXVII darstellen.

3,238 mg Sbst. 8,885 mg CO_2 2,610 mg H_2O.
$C_{25}H_{36}O_4$ Ber. C = 74,96 H = 9,05,
Gef. C = 74,88 H = 9,04.

Verseifung der Substanz XXXVI oder XXXVII.

17 mg des Stoffes XXXVI oder XXXVII vom Schmp. 119° werden in 1,5 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 20 mg Kaliumbicarbonat in 0,4 ccm Wasser eine Stunde auf dem Wasserbade gekocht. Man kann direkt aus der Methanollösung durch Anspritzen mit Wasser kristallisieren und erhält kleine Nadeln vom Schmp. 168/70°. Die Mischprobe dieser Kristalle mit dem nach Butenandt und Fleischer erhaltenen 17-iso-Pregnenolon vom Schmp. 170 bis 173° ergab eine Depression von 15°. Es handelt sich wahrscheinlich um einen Stoff der Formel XXXVIII.

Abspaltung von Essigsäure aus dem Pregnentriol-(3,17,20)-diacetat-(3,20).

600 mg Diacetat vom Schmp. 152° werden in Portionen von je 200 mg mit je 2 g Zinkstaub im Achatmörser innig verrieben und im Hochvakuum bei 120—130° erhitzt. Es sublimieren schöne Nadeln. Diese werden mit Chloroform herausgelöst, wobei eine geringe Menge eines nicht kristallisierenden Restes zurückbleibt. Das Chloroform wird abdestilliert, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und

mit Äther im Überschuß versetzt, es fallen dadurch Flocken einer Verunreinigung aus, die abfiltriert werden. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels werden aus wässerigem Aceton 245 mg eines Rohproduktes vom Schmp. 163—165° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man Blättchen vom Schmp. 169—171°. Die Mischprobe mit 17-iso-Pregnenolonacetat XXXII nach Butenandt und Fleischer vom Schmp. 172° ergab keine Depression.

Optische Drehung 4,8 mg in 2 ccm Alkohol $l = 1$ dm

$$\alpha = -0{,}30 \quad [\alpha]_D = -125^0.$$

Butenandt und *Fleischer* gaben $[\alpha]_D = -126^0$ an.

Verseifung des 17-iso-Pregnenolonacetat.

140 mg 17-iso-Pregnenolonacetat werden in 10 ccm Methanol gelöst, eine Lösung von 100 mg Kaliumbicarbonat in 2 ccm Wasser hinzugefügt und die Mischung eine halbe Stunde gekocht. Dann wird durch Eingießen in Wasser das Reaktionsprodukt ausgefällt und abfiltriert. Nach dem Umkristallisieren mit Alkohol/Wasser erhält man Blättchen vom Schmp. 172°. Die Mischprobe mit 17-iso-Pregnenolon XXXIII vom Schmp. 170—173° nach Butenandt und Fleischer ergab keine Depression.

Optische Drehung 5,6 mg in 2 ccm Alkohol $l = 1$ dm.

$$\alpha = -0{,}38 \quad [\alpha]_D = -136^0.$$

Butenandt und Fleischer gaben $[\alpha]_D = -140{,}5$ an.

Oxydation des iso-Pregnenolons zu iso-Progesteron.

100 mg iso-Pregnenolon werden in 2 ccm Cyclohexanon gelöst, eine Lösung von 150 mg Al-isopropylat in 10 ccm Toluol hinzugefügt und die Mischung eine Stunde gekocht. Danach wird in Wasser eingegossen und das nach einiger Zeit ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd abfiltriert und mit Aceton ausgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne destilliert und das erhaltene Rohprodukt aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Man erhält das 17-iso-Progesteron XXXIV in langen Nadeln vom Schmp. 145°.

4,397 mg Sbst. 12,920 mg CO_2 3,740 mg H_2O
0,005 mg Rest.

$C_{21}H_{30}O_2$ Ber. C = 80,21 H = 9,61.
Gef. C = 80,27 H = 9,53.

Optische Drehung: 3,3 mg in 1 ccm Alkohol l = 1 dm.

$$\alpha = 0{,}0 \quad [\alpha]_D = 0{,}0.$$

Das Ultraviolettabsorbtionsspektrum zeigt ein Maximum bei 243 mμ.

Umlagerung von 17-iso-Progesteron zu Progesteron.

8 mg iso-Progesteron werden in einer Mischung von 3 ccm Alkohol und 0,3 ccm conc. Salzsäure (= 1 normal) 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Anschließend wird in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers kristallisiert der Rückstand aus verdünntem Methanol in Prismen vom Schmp. 128° und gibt mit α-Progesteron XXXV bei der Mischprobe keine Depression.

Optische Drehung: 0,6 mg in 0,8 ccm Alkohol l = dm.

$$\alpha = +\,0{,}145 \quad [\alpha]_D = 193^0.$$

Wasserabspaltung aus dem Äthylandrostendiol mit wasserfreiem Zinkchlorid.

100 mg Äthylandrostendiol werden einer Lösung von 100 mg wasserfreiem Zinkchlorid in 5 ccm Eisessig zugesetzt und diese Mischung eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Anschließend wird in Wasser gegossen, ausgeäthert, der Äther mit Lauge und Wasser gewaschen und nach dem Verdampfen des Äthers der Rückstand in Aceton zur Kristallisation gebracht.

Man erhält lange Nadeln vom Schmp. 135° und der möglichen Konstitution XXX.

3,228 mg Sbst. 9,880 mg CO_2 3,150 mg H_2O
0,006 mg Rest.

$C_{21}H_{32}O$ Ber. C = 83,93 H = 10,74.
Gef. C = 83,67 H = 10,94.

Wasserabspaltung aus dem Äthylandrostendiol mit Schwefelsäure.

100 mg Äthylandrostendiol werden in 3 ccm Alkohol gelöst und 1,5 ccm 10 normaler H_2SO_4 zugegeben. Man erwärmt das Gemisch 10 Minuten auf dem Wasserbade, gießt in Wasser und bringt den nach dem Waschen und Verdampfen des Äthers bleibenden Rückstand in Aceton zur Kristallisation. Man erhält dieselben Nadeln vom Schmp. 135° XXX wie bei der Wasserabspaltung mit Zinkchlorid.

Ausbeute 75% (Mischprobe).

Acetat vom Wasserabspaltungsprodukt F.P. 135°.

245 mg Wasserabspaltungsprodukt vom Schmp. 135° werden mit 4 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäureanhydrid über Nacht stehengelassen. Anschließend wird in Wasser gefällt, ausgeäthert, der Äther gewaschen, verdampft und der Rückstand in Aceton zur Kristallisation gebracht. Man erhält Blättchen vom Schmp. 65°. XXX.

4,094 mg Sbst. 12,125 mg CO_2 3,830 mg H_2O.

$C_{23}H_{34}O_2$ Ber. C = 80,70 H = 10,02.

Gef. C = 80,95 H = 10,48.

Literaturverzeichnis.

1. Zusammenfassung der Literatur.
   Butenandt: „Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon", Abhandlung der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Berlin, Weidmann 1931.
   Störmer u. Westphal: Erg. d. Physiologie u. exp. Pharm. 35, 318 (1934).
2. Butenandt, Westphal, Hohlweg: B. 67, 1440 (1934).
   Zeitschr. physiol. Chemie 228, 207 (1934).
   Slotta, Ruschig, Fels, Blanke: B. 67, 1270, 1624, 1947 (1934).
   Zeitschr. physiol. Chemie 228, 207 (1934).
   Helv. chim. Acta 17, 1363 (1934); Hartmann u. Wettstein: Helv. chim. Acta 17, 878, 1365 (1934); Allen u. Wintersteiner: Science 80, 190 (1934); J. biol. Chem. 107, 321 (1934);
   Zusammenfassung der Literatur.
   U. Westphal: Erg. d. Physiol. u. exp. Pharm. 37, 273 (1935).
3. Butenandt, Westphal, Cobler: B. 67, 1611, 2085 (1934).
4. Butenandt u. Schmidt: B. 1893, 1901 (1934).
5. J. Schmidt: Dissertation, Göttingen 1935.
6. Zeitschr. physiol. Chemie 252, 49 (1938).
7. Zeitschr. physiol. Chem. 237, 57 (1935); Helv. chim. Acta 18, 986 (1935).
8. Ruzicka, Goldberg, Rosenberg: Helv. chim. Acta 18, 1487 (1935).
9. Butenandt, Cobler, Schmidt: B. 69, 448 (1936).
10. Butenandt u. Schmidt-Thomé: B. 69, 882 (1936).
11. Methodik: R. V. Oppenauer, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 56, 137 (1937); H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg u. A. Serini: B. 71, 1032 (1938).
12. B. 71, 1487 (1938).
13. A. 522, 75 (1936).
14. Butenandt u. Wolz: B. 71 1483 (1938).
15. vergl. B. 71, 1490 (1938);
    Butenandt u. Schmidt-Thomé: B. 72, 182 (1939).
16. Cohen, Cook, Hewett: J. chem. Soc. London 445 (1935).
17. K. H. Slotta u. K. Neisser: B. 71, 2342 (1938).
18. Butenandt u. Fleischer: B. 70, 96 (1937).
19. G. Fleischer: Dissertation, Göttingen (1936).
20. Butenandt u. Schmidt-Thomé: B. 72, 182 (1939).
21. Helv. chim. Acta: 22, 184 (1939).

Lebenslauf.

Am 22. September 1906 wurde ich, Hermann Paul, als Sohn des Apothekers Richard Paul und seiner Ehefrau Irene, geb. Strohschneider, in Graz/Steiermark geboren.

Daselbst besuchte ich die Volksschule und fünf Klassen Gymnasium. Infolge Krankheit mußte ich das Studium unterbrechen und war drei Jahre in der väterlichen Drogengroßhandlung tätig. Im Mai 1927 kam ich nach Mannheim und bereitete mich als Externer für das Abitur vor, welches ich im Oktober 1929 am Bad. Realgymnasium I in Mannheim bestand. Vom 1. I. 1930 bis 30. September 1931 war ich in der Apotheke in Burgkunstadt Ofk. als Praktikant tätig und legte am 30. September 1931 die pharmazeutische Vorprüfung in Bayreuth ab. Anschließend war ich bis 30. September 1932 in der Löwen-Apotheke in Chemnitz als Assistent tätig. Im Wintersemester 1932 begann ich an der Universität in Berlin das Pharmazeutische Studium und bestand im Oktober 1934 die Pharmazeutische Prüfung in Berlin. Im Januar 1935 bestand ich das erste, im Oktober 1936 das zweite chemische Verbandsexamen, beide in Berlin.

Von Februar 1937 bis Dezember 1938 arbeitete ich am Kaiser-Wilhelm-Instiut für Biochemie in Berlin-Dahlem an der vorliegenden Dissertation.